Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Frankfurt a. M.
(Direktor: Professor Dr. M. Gänsslen)

Über Spontanhypoglykämie auf Grund einer eigenen Beobachtung.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt a. M.
vorgelegt von

Karl August Schmidt
aus Magstadt

1936

Gatzer & Hahn, Graphische Werkstätten, Schramberg (Schwarzwald)

Referent: Prof. Dr. Max Gänsslen.

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Februar 1936.

Von der Fakultät zum Druck freigegeben.

Seit der Insulintherapie des Diabetes mellitus wurden häufig Zustände von Schweißausbruch und Blässe, Kraftlosigkeit, ja tiefem Koma beobachtet, deren Ursache bald als Insulinüberdosierung erkannt wurde, die ein Absinken des Blutzuckers unter die Norm zur Folge hatte. Wir haben hier die artifizielle Hypoglykämie vor uns. Im Jahre 1924 beschrieb S. Harris ein Krankheitsbild, das hypoglykämische Symptome bot, die spontan ohne Insulinzufuhr auftraten; es ist das Krankheitsbild der Spontanhypoglykämie, das wegen seiner vermeintlichen Ursache, der Steigerung der Insulinabgabe, auch Hyperinsulinismus benannt wurde. In den letzten Jahren mehren sich jedoch die Beobachtungen in steigendem Maße und mit ihnen die Erkenntnis, daß es sich hierbei um ein Krankheitsbild handelt, das infolge der Vielgestalt der Symptome besonders in der Differentialdiagnose von Schwäche- und Komazuständen, des großen Gebietes der Krämpfe, der Epilepsie und nicht zuletzt psychotischer Zustandsbilder, von Bedeutung ist. Die Erkennung dieses Symptomenkomplexes ist die Voraussetzung für eine zweckentsprechende Behandlung.

Die Symptomatologie ist, wie schon erwähnt, äußerst vielgestaltig und individuell verschieden. Sie wechselt vom leichtesten, flüchtigen Schwächezustand bis zum irreversiblen, tödlich endenden Koma. Die von J. Wilder eingehend niedergelegten Symptome wurden teilweise bei Kranken mit artifizieller Hypoglykämie im Verlaufe der Insulintherapie beobachtet. Sie sind jedoch nach den Aufzeichnungen im Schrifttum im Wesentlichen ohne weiteres auf die Spontanhypoglykämie zu übertragen.

Wilder teilt die Spontanhypoglykämie nach ihrer Schwere in drei Stufen ein: in den vegetativ-nervösen, den central-nervösen und psychischen Symptomenkomplex. Am häufigsten treten die leichten Grade der Hypoglykämie auf. Sie äußern sich in Erschöpfung, Müdigkeit, Gähnen und Schläfrigkeit, in Hungergefühl, Schweißausbruch, Frösteln und Blässe, in Muskelzittern, Akroparästhesien, Speichelfluß und evtl. in leichten Koordinationsstörungen und psychischen Veränderungen.

Der mittlere Grad umfaßt Kopfschmerzen, Flimmern vor den Augen mit Doppelbildern, Veränderungen der Sprache, Grimmassieren und Gestikulationen, Bewußtseinsstörungen, Negativismus und als häufigstes die Amnesie. Diese kehrt auch bei den schweren Formen wieder und stellt nach Wilder, zusammen mit den komatösen Zuständen, die häufigsten und konstantesten hypoglykämischen Symptome dar.

Der schwere Grad der Spontanhypoglykämie sowie der der artifiziellen Hypoglykämie weist besonders auffallende und zum Teil bedrohliche Er-

scheinungen auf. Motorische Unruhe, übergehend in lokalisierte oder generalisierte Krämpfe, Jaktationen, choreatische Zuckungen, Opisthotonus und arc de cercle, weiterhin Pupillenstarre, Fehlen der Reflexe, Babinskysches Zeichen, unwillkürlicher Abgang von Urin und Kot sind zu beobachten. Häufig leiten diese über in Zustände von Bewußtlosigkeit und tiefem Koma mit meist sehr niederen Blutzuckerwerten. Versuche mit intravenösen Traubenzuckerinjektionen vermochten nicht immer die schweren Erscheinungen zu beseitigen, der Zustand wurde irreversibel, und die Patienten starben im hypoglykämischen Koma. Besonders erwähnenswert sind noch die psychotischen Symptome, sind doch deretwegen verschiedene Kranke in Neurologisch-Psychiatrische Kliniken eingewiesen worden. Bei unserem Kranken, der später zu beschreiben sein wird, geschah dies in derselben Weise. Diese psychotischen Symptome sind oft nur angedeutet, tragen den Charakter von Unarten, Widerwillen oder plötzlichem Widerstreben, erinnern aber in ausgesprochenen Fällen besonders an epileptiforme Zustände mit Anzeichen von Verwirrtheit, impulsiven Handlungen und Tobsuchtsanfällen. Manches ähnelt sehr den hysterischen Reaktionsweisen. Im Ganzen ist aber Wilder der Ansicht, daß diese epileptiformen und hysteriformen Zustandsbilder in ihrem Verlaufe irgend etwas Atypisches haben, das an Hypoglykämie denken lassen muß. Die Diagnose ist dann aus der Blutzuckerbestimmung sowie der teilweise schlagartigen Besserung aller Erscheinungen durch intravenöse oder orale Traubenzuckergaben leicht zu stellen.

Wir sehen also, daß Wilder zurecht sagt, daß es heute Pflicht jedes Arztes und besonders jedes Neurologen sein muß, diese hypoglykämischen Zustandsbilder zu kennen. Ausdrücklich heben auch Oppenheimer und Roth die Wichtigkeit ihrer Abgrenzung gegenüber den vorerwähnten psychotischen Reaktionsweisen hervor.

Es gibt nun eine Reihe von Krankheitsgruppen, in deren Verlauf als Begleitsymptom, oder nach Erklentz, „als Komplikation" spontanhypoglykämische Zustandsbilder verschiedenster Symptomatologie und Schwere auftreten. An erster Stelle stehen Störungen in dem wechselwirkenden, feinen Spiel des endokrinen Ringes, insbesondere der Drüsen, die direkt oder als Antagonist die Blutzuckerregulation beeinflussen.

Hier sind in erster Linie Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, die eine Ueberproduktion von Insulin im Gefolge haben, zu finden.

Büchner und Frank beschreiben je einen Fall von Inselzelladenom mit tödlich endendem Koma; Howland sah in einem anderen solchen Fall eine Heilung der Hypoglykämie nach Exstirpation des Adenoms. In dem amerikanischen Schrifttum zeigt Wilder eine Spontanhypoglykämie bei einem Inselzellcarcinom mit Lebermetastasen, aus denen ein insulinähnlicher Körper gewonnen wurde. Wir haben es bei diesen Formen mit einer Ueberproduktion von Insulin zu tun, oder wie Rosenberg es aus-

drückt, mit einem primären Hyperinsulinismus. Als weiteren Zustand der Insulinüberproduktion sieht Harris die Pankreatitis an. Sie könne sowohl die Ursache und Prädisposition der Ueber- und Unterfunktion der Langerhansschen Inseln sein. Als auslösendes Moment jener entzündlichen Zustände des Pankreas könne ein Vitamindefizit in der Nahrung oder auch eine fokale Infektion angesehen werden. Auch das Trauma könne ein Faktor in der Aetiologie des Hyperinsulinismus sein. Teerbrüggen und Heinlein sahen Blutzuckersenkung bei pankreasbestrahlten Kaninchen.

Als nächste der innersekretorischen Störungen, die als Ursache für das Zustandekommen einer Spontanhypoglykämie angesprochen werden kann, ist das Darniederliegen der Insulinantagonisten zu nennen. Diese sind: erstens das Adrenalin. Wadi beschreibt einen Fall von Addisonscher Krankheit, der durch tuberkulöse Nebennierenzerstörung hervorgerufen wurde und eindeutige hypoglykämische Symptome zeigt. Eine besondere Insulinempfindlichkeit der Addisonkranken ist schon lange bekannt, ebenso der ausgesprochene Antagonismus zwischen Insulin und Adrenalin in der Blutzuckerregulation, was uns die Möglichkeit eines sekundären Hyperinsulinismus bei Addison erklärt. Der zweite Antagonist ist das Hypophysenvorderlappenhormon. Durch Versuche an hypophysektomierten Tieren zeigen Olmsted und Logan eine starke Insulinempfindlichkeit dieser Tiere und eine Senkung des Blutzuckerspiegels, die durch Hypophysenvorderlappenhormon in die Vene zu beheben war. Wilder bezeichnet das Hypophysenvorderlappenhormon ebenfalls als strikten Antagonisten des Insulins. Als weiterer Gegenspieler zu diesem ist nach Rosenberg das Thyreoidin anzusehen. So ist nun auch von Priesel das Vorkommen der Spontanhypoglykämie beim Hypothyreoidismus beschrieben. Ueber Blutzuckersenkungen bei dieser Unterfunktion der Schhilddrüse liegen im Schrifttum jedoch keine einheitlichen Berichte vor. Die Ursache der Spontanhypoglykämie dürfte hierbei wohl auf einem Darniederliegen des Gesamtstoffwechsels beruhen. Ferner zitiert Erklentz die Spontanhypoglykämie beim Basedow, dem nach Oswald als Grundursache eine Störung im vegetativen Nervensystem zukommt. Diese erstreckt sich dabei wohl auch auf dessen regulierende Tätigkeit im Kohlehydratstoffwechsel. Als zweite Komponente wirkt die starke Stoffwechselsteigerung, ähnlich wie anstrengende körperliche Arbeit, ebenfalls durch starke Oxydation blutzuckersenkend.

Weiter nennt Erklentz als Krankheitsbilder, die durch hypoglykämische Zustandsbilder kompliziert sein können, die pluriglanduläre Insuffizienz, den Status thymicolympaticus und die Laktationsperiode. Bei letzterer ist ja durch die endokrine Umstellung in der Schwangerschaft und infolge reichlicher Kohlehydratabgaben in Form von Milchzucker die Möglichkeit der Spontanhypoglykämie gegeben.

Spontanhypoglykämie scheint öfter mit Fettsucht und Magersucht verbunden zu sein. Falta hält es für möglich, daß leichte Grade von Hyperinsulinismus die Ursache einer Fettsucht sind. Diese leichten Grade führen eine gesteigerte Nahrungszufuhr herbei, der der Patient nachkommt, um die Anfälle zu kupieren oder zum Verschwinden zu bringen.

Auch bei Lebererkrankungen können hypoglykämische Erscheinungen auftreten. Die Leber spielt im Kohlehydratstoffwechsel eine besonders große Rolle, ist sie doch die Durchgangsstation der hier zum Glykogen umgewandelten Kohlehydrate und der Hauptspeicher für dieses Produkt. Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Beeinträchtigung der Leber in ihrer Glykogensynthese. Dies sind Intoxikationen und degenerative Prozesse oder Substitution funktionsfähigen Parenchyms durch Binde- oder gar Tumorgewebe.

Eine Spontanhypoglykämie kann sich auch nach Magenoperationen, besonders nach Gastroenterostomien, einstellen (Beckermann).

Sippe und Bostock beobachteten bei Ernährungsfehlern spontanhypoglykämische Symptome. Diese kämen in Australien häufig vor und seien auf starken Fleischgenuß bei mangelnder Körperbewegung zurückzuführen. Auch beobachteten sie ähnliche Symptome bei fokalen Infektionen und bei allergischen Krankheiten.

Hypoglykämische Zeichen werden durch lange Nahrungspausen oder durch unregelmäßige Nahrungsaufnahme besonders leicht ausgelöst, sie können auch reaktiv einige Stunden nach einer reichlichen Kohlehydratmahlzeit auftreten.

Wir kommen nun zum Auftreten von Spontanhypoglykämien, für die vorerst noch keine Ursachen bekannt sind. Wir nennen sie mit v. Romberg konstitutionelle Spontanhypoglykämien. Diese sind im Ganzen selten und erreichen wohl nur die leichten bis mittelschweren Grade, bilden aber mit den physiologischen Zuständen erniedrigten Blutzuckers im Hunger, nach körperlichen Anstrengungen und nach reichlichen Kohlehydratzufuhren in der reaktiven Phase eine verwandte Gruppe. Rosenberg bezeichnet ätiologisch unklare Spontanhypoglykämien als idiopathische Hyperinsulinismen und gibt für die Pathogenese dieser folgende Möglichkeiten an:

1. Eine primäre gesteigerte Insulinproduktion bei anatomisch normalem Pankreas.

2. Unerkannte kleine Inselzelladenome (Womack).

3. Zentralnervöse Störungen der Kohlehydratstoffwechselregulation im Hypothalamus (Falta).

4. Hypofunktion des Hypophysenvorderlappens (J. Wilder, A. Oppenheimer).

Inwieweit diese Möglichkeiten zutreffen, kann heute noch nicht gesagt werden, jedenfalls wird uns nur eine genaue Beobachtung vieler Spontanhypoglykämien eine Uebersicht gestatten. Besonders interessant ist die Mitteilung von Harris, der sowohl beim Hyperinsulinismus als auch beim Diabetes eine familiäre Tendenz vermutet. Beim Diabetes ist dies ja schon längere Zeit bekannt. Er sah drei Patienten mit Diabetes, die im Beginne dieser Erkrankung klare hypoglykämische Symptome angaben. Dies zeige an, daß die erste Manifestation der Dysfunktion des Pankreas ein Hyperinsulinismus und der Diabetes die Folge sei. Einer dieser Patienten hat einen Sohn, der typische Symptome leichter Hypoglykämie zeigt. Sippe und Bostok vertreten ebenfalls die Ansicht, daß die Hypoglykämie eine ausgesprochen familiäre Neigung trage.

Als weiterer Punkt ist hier noch die Abhängigkeit der Inselsekretion vom vegetativen Nervensystem, insbesondere vom Vagus, zu nennen. Vagotoniker und Hyposympathikotoniker, bei denen das Zusammenspiel zwischen Vagus und Sympathikus gestört ist, sind hypoglykämischen Reaktionen unterworfen, wobei entweder eine vermehrte Insulinproduktion oder eine verminderte Adrenalinabgabe mitwirken kann.

Im Folgenden sei noch kurz auf das Zustandekommen der hypoglykämischen Symptome eingegangen. Hierbei ist zunächst zu bemerken, daß die Intensität der Erscheinungen, wie es auch Oppenheimer und Erklentz ausdrücklich betonen, nicht mit dem Grade der Blutzuckersenkung parallel geht. Im allgemeinen wird eine Hypoglykämie beim Absinken des Blutzuckers unter 70 mgr% angenommen, damit ist aber nicht gesagt, daß dann immer schon eine Manifestation eintreten müsse. Dies ist individuell verschieden, genau so wie die jeweilige Antwort auf die Unterzuckerung des Blutes. Umber glaubt, daß nicht so sehr der niedrige Blutzucker als vielmehr die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls die hypoglykämischen Symptome hervorrufe. Wilder ist der Ansicht, daß die klinischen Erscheinungen der Hypoglykämie, die fast ausschließlich auf dem Gebiete des Nervensystems ihren Ausdruck finden, besonders aber die Krämpfe, durch Hirngefäßwirkung des Insulins entstehen. Daneben vermag das im Uebermaß vorhandene Insulin über den Parasympathikus die zentralnervösen Symptome auszulösen (Teerbrüggen und Heinlein). Wilder, der sich um die Kenntnis der Spontanhypoglykämie besonders verdient machte, sagt zu diesen Dingen weiter, daß Insulin — offenbar durch Verschiebung des Säure-Basenhaushaltes — die elektrische Erregbarkeit der Nerven steigert (Behrendt und Hoffmann), ebenfalls die des Rückenmarks (Olmsted und Taylor) und die der Muskeln (Dickson). Ueber morphologische Veränderungen, die durch Insulinüberdosierung entstanden sind, liegen sehr wenig Mitteilungen vor. Es werden genannt: evtl. Hirnblutungen (Wilder), Veränderungen im Sinne der schweren Zellerkrankung Nissls, starke Amöboidose der Glia, eigenartige Achsen-

zylinderveränderungen (Wohlwill). Diese Untersuchungen wurden an Diabetikergehirnen ausgeführt, die auch ohne Insulin ähnliche Veränderungen zeigen, sie sind daher nicht ohne Weiteres auf unsere Betrachtungen zu übertragen.

Es sei nun im Folgenden über einen Kranken mit Spontanhypoglykämie berichtet, den wir selbst seit 1½ Jahren beobachteten.

Es handelt sich um einen 22jährigen Mann, der aus einer erblich nicht belasteten Familie stammt. Ueber seine Großeltern vermag er nichts anzugeben. Der Vater starb mit 58 Jahren an einem Nackenkarbunkel, er war nicht zuckerkrank. Seine Mutter lebt noch, sie ist gesund und zählt 62 Jahre. Er hat 3 Geschwister, diese sind ebenso wie die Eltern gesund und von kräftig schlankem Körperbau. Ein Bruder jedoch, der jetzt 38 Jahre alt ist, ist klein und dick, bietet aber sonst keine bemerkenswerten Zeichen.

Er selbst hatte als Kleinkind Masern, war aber sonst immer gesund. In der Schule ist er gut mitgekommen. Mit 14 Jahren kam er in die Lehre als Schreiner und konnte dabei alle körperlichen Anstrengungen verrichten, war auch während seiner Gesellenzeit immer gesund und leistungsfähig. Selbst nach schweren Anstrengungen war er nicht besonders müde. Er war damals 164 cm groß und hatte ein Gewicht von 65 kg. In dieser Zeit litt er häufig unter Halsentzündungen, es stellten sich aber keine Komplikationen von Seiten innerer Organe oder der Gelenke ein. Mit 20 Jahren ließ er sich die Mandeln entfernen. In den Tagen nach der Tonsillektomie wachte er erst gegen Mittag auf. In der Folgezeit mußte er täglich geweckt werden. Wurde dies einmal versäumt, so schlief er immer bis gegen die Mittagszeit tief und fest. Er hatte keine Anzeichen von besonderem Hunger und war am Tage immer frisch und leistungsfähig wie in früheren Jahren. Beim Wecken fiel den Angehörigen auf, daß er immer mehr körperlichen Widerstand leistete, ja daß er sogar zunehmend stärker werdende Krampfanfälle zeigte, von denen er nach dem Erwachen, das langsam erfolgte, überhaupt nichts wußte. Montags erwachte er öfters von selbst und zwar besonders dann, wenn er am Sonntagabend reichlich Süßigkeiten in Form von Kuchen, Schokolade oder Zucker zu sich nahm; auch Biergenuß hatte dieselbe Wirkung. Er wurde in seinem Wesen etwas scheu und verschlossen, fühlte sich niedergeschlagen und gedrückt. Die Angehörigen faßten diesen Zustand als Unart, als böswilliges Widerstreben auf, schickten ihn aber, besonders da die Anfälle morgens heftiger wurden, zu einem Arzt, der ihn wegen Epilepsieverdacht einer Nervenklinik überwies, nachdem er den Kranken ½ Jahr wegen „Nervenschwäche“ behandelte.

In der Psychiatrischen Klinik in Frankfurt a. M. wurde sein Zustand als Hypoglykämie erkannt. Er wurde von dort zur genaueren internen Untersuchung in die Medizinische Poliklinik Frankfurt verlegt. Ueber das Ergebnis dieser Untersuchungen werde ich später berichten.

Morgens erwachte er nach intravenösen Zuckergaben rasch, er war dabei ruhig und fühlte sich frischer als zuvor. Er bekam dort viel und häufig Süßigkeiten, wonach sämtliche Erscheinungen verschwanden. Nach seiner Entlassung ging es ihm gut solange er sich an die häufigen Kohlehydratmahlzeiten hielt. Bald wurde er jedoch wieder gleichgültig und nachlässig, und die alten Krampfanfälle kamen in schwerer Form wieder. Es stellten sich noch andere Zeichen ein. Er nahm stark an Körpergewicht zu, wurde noch mehr verstimmt und mürrisch, ja reizbar und bösartig. Zwei bis drei Stunden nach den Mahlzeiten traten Anfälle auf, die zuerst nur in kurzdauernden Wallungen und Schwindelerscheinungen bestanden; bald kamen heftige Schweißausbrüche und Ohnmachtserscheinungen hinzu. Nach einiger Zeit kam er wieder zu sich und erwachte ruhig. Wurde er aber geweckt, so schlug er um sich und geriet in Krämpfe. Er konnte bald nicht mehr arbeiten, wurde invalidisiert und kam im Frühjahr 1934 in unsere Behandlung. Wir verordneten ihm reichlich Kohlehydrate, hauptsächlich in Form von Brot, nebenbei auch Zucker, und weiter Ephetonintabletten. Danach wurden die Beschwerden besser. Die Kohlehydrate gaben wir deswegen in Form von Brot, weil wir von ihm eine langsamere Resorption und länger anhaltende Wirkung annahmen, was bei unserem blutzuckerlabilen Kranken von besonderem Vorteil war. Wir beobachteten den Kranken nun über 1½ Jahren. Er hat sehr an Gewicht zugenommen und wiegt heute 93 kg. Seine Anfälle treten nach regelmäßigen zweistündigen Brotgaben und drei Ephetonintabletten am Tage seltener auf, lassen sich aber damit nicht wie früher völlig unterdrücken. Sie werden im Ganzen schwerer und dauern länger. Läßt er nun einmal seine Brotmahlzeit weg oder wartet er länger damit als drei Stunden, so erfolgt prompt ein Anfall. Soll er den Saal bohnern, so schläft er nach kurzer Zeit bei dieser Arbeit ein. Die oben erwähnten Veränderungen des Charakters sind weiter geschritten. Er ist die meiste Zeit bettlägerig, geht sonst gedrückt und still umher, ist mürrisch und gibt nicht gern Auskunft auf Fragen. Er wurde bösartig und hinterhältig. Gedächtnis und Urteilskraft haben stark nachgelassen; es liegt jetzt eine Debilität vor. Früher bemerkte der Kranke nie das Herannahen eines Anfalles. In der letzten Zeit stellen sich Vorboten ein. Diese bestehen in einem Gefühl allgemeiner Müdigkeit und Schwäche, seine Beine werden schwer, er geht unsicher und wie ein Betrunkener, dann fröstelt er plötzlich und erlebt einen starken Schweißausbruch am ganzen Körper, zuletzt hat er noch Flimmern vor den Augen, worauf ihm das Bewußtsein entschwindet. Er liegt dann längere Zeit, teilweise bis zu Stunden, ruhig im Bett. Die Reflexe sind schwach auslösbar, das Babinskysche Zeichen negativ. Er ist teilweise noch eben ansprechbar und antwortet dann mit leiser, verwaschener Sprache, das mehr einem Murmeln gleicht. Berührt oder stößt man ihn, so erfolgen abwehrende Krampfbewegungen der Extremitäten; der Muskeltonus ist nicht wesentlich ver-

ändert. Bleibt er sich selbst überlassen, so erwacht er nach einigen Stunden; die Erscheinungen weichen alle ganz langsam, er wird munterer und zeigt ebenfalls mitunter die oben beschriebenen Krämpfe. Wird ihm Traubenzuckerlösung injiziert, was sehr schwer ist, so erwacht er augenblicklich, blickt verwundert um sich und hat keinerlei Erinnerung für die Vorgänge.

Jetziger Befund:

22jähriger Mann von pyknischem Körperbautyp. 163 cm groß. Gewicht 93 kg. Er zeigt ein frisches Aussehen und einen auffallenden Fettansatz, der den ganzen Körper gleichmäßig betrifft ohne typische Anordnung für eine bestimmte innersekretorische Störung. Die Haut ist gut durchblutet, nicht trocken und spröde und zeigt wie das gesamte Gewebe einen guten Turgor. Lebhafter Dermographismus. An der Innenseite der Arme und am Leib zeigen sich zahlreiche breite Striae. Sein Bartwuchs ist spärlich, ebenso Achsel- und Schamhaare. Das Genitale ist unterentwickelt.

Kopf: Augen, Pupillen mittelweit r.-l., sie reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Kein Nystagmus. Augenhintergrund nicht krankhaft verändert. Nase, Ohren o. B. Mundhöhle: Gebiß sehr gut. Zunge wenig belegt, von den Tonsillen ist nur ein kleiner Rest vorhanden, der Rachen bietet keine Besonderheiten.

Hals: Keine Drüsenschwellungen.

Thorax: Sehr breit und tief: symmetrisch. Atemexkursionen beiderseits gut und gleichmäßig. Lungen: Grenzen an normaler Stelle, gut verschieblich. Klopfschall sonor, Atemgeräusch vesiculär ohne Nebengeräusche. Herz: Grenzen in der Norm, ausgesprochene respiratorische Arhythmie. Puls 68 Schläge in der Minute aequal und gut gefüllt. RR: 135/80 mm Hg.

Leib: aufgetrieben. Milz und Leber nicht nachweisbar vergrößert. Kein Tumor, keine Resistenz, kein Druckschmerz. Bruchpforten geschlossen.

Genitale: unterentwickelt, Testes etwas klein und von weicher Konsistenz.

Extremitäten: Alle Gelenke frei beweglich.

Nervensystem: Keine Sensibilitätsdefekte. Die Patellarreflexe sind beiderseits sehr lebhaft, Vergrößerung der reflexogenen Zone, kein Klonus. Sonst sind alle Sehnenreflexe normal und seitengleich auslösbar. Die drei Bauchdeckenreflexe sind lebhaft und seitengleich. Babinsky und Chvostek negativ. Es besteht ein feinschlägiger Tremor der Finger.

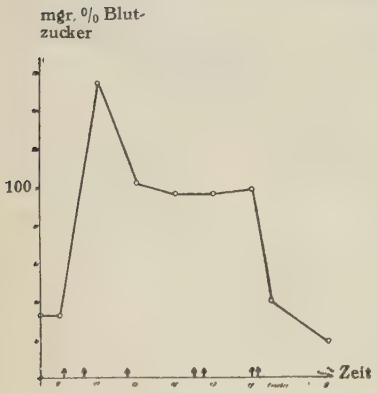
Nun seien in zeitlicher Reihenfolge die Angaben über die Hypoglykämie angeführt.

Bei der Einlieferung des Kranken in die Universitäts-Nervenklinik zu Frankfurt a. M. im Januar 1934 waren die hypoglykämischen Symptome noch nicht ganz so stark ausgeprägt, wie dies jetzt der Fall ist. Es wurde aber einmal morgens früh nüchtern auf der Höhe des Anfalls ein Blutzuckerwert von 19 mg% gefunden. Die heutigen Werte liegen bei 20 und 21 mg%.

Der Grad der Unterzuckerung des Blutes war also damals schon derselbe wie jetzt, die Anfälle traten jedoch mit weniger heftigen Erscheinungen und seltener auf. Man könnte daran denken, daß der Kranke dem Insulin gegenüber sensibilisiert ist oder daß die Insulinkonzentrationsunterschiede, soweit diese für das Zustandekommen der hypoglykämischen Erscheinungen verantwortlich zu machen sind und mit ihnen der Blutzuckerabfall, besonders jäh einsetzen.

Es folgt nun eine Tageskurve (Januar 34), die bei einer Ernährung aufgestellt wurde, welche dem Kranken in 7 über den Tag verteilten Mahlzeiten eine mittlere Kohlehydratmenge zuführte. (Kurve Nr. 1). Sie zeigt einen Nüchternwert von 33 mg%. Dabei ist der Kranke somnolent und schwer ansprechbar. Nach dem ersten Frühstück schlagartiges Ansteigen des Blutzuckers auf 155 mg%, darauf Abfall bis zur Norm, auf der er sich den Nachmittag über anhält, um sofort nach der letzten Mahlzeit über die Nacht wieder tief zu fallen. Auf dieser Kurve ist der Einfluß der Mahlzeiten auf die Blutzuckerhöhe besonders deutlich zu erkennen. In letzter Zeit wurden dem Kranken auch nachts über Kohlehydrate zugeführt, da sonst das Koma morgens so tief wäre, daß er von sich aus keine Nahrung zu sich nehmen würde und nur durch Traubenzuckerinjektionen zu erwecken wäre.

Kurve Nr. 1.

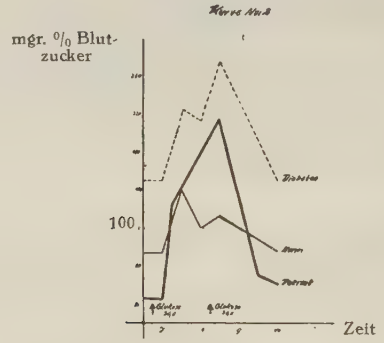


Tageskurve

Uhr 9.15 2 Brötchen, Kaffee
10.15 Suppe
12.30 Grießsuppe, Leberkäse
Kartoffel, Sauerkraut
16.00 Brot m. Gelee, Kaffee
16.30 1 Orange, 2 Aepfel.
19.00 Heringe, Kartoffel
Butterbrot, Tee
20.45 Wasser

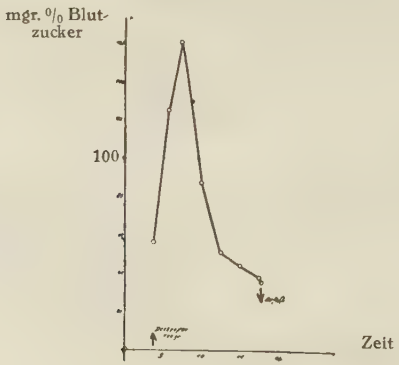
Die Kurve Nr. 2, eine Doppelbelastung nach Staub-Traugott, läßt ein jähes Ansteigen des Blutzuckers von 26 auf 200 mg% innerhalb 1½ Stunden verfolgen. Auf die zweite Glukosegabe erfolgt nur noch ein geringer Zusatzgipfel, um dann beinahe bis zum Ausgangswert steil zu fallen. Leider konnte die Kurve nicht weiter fortgesetzt werden. Die reaktive hypoglykämische Nachschwankung wäre wohl mit Sicherheit nicht mehr wesentlich tiefer ausgefallen, hätte auch den Gesamteindruck, daß es sich um einen extrem blutzuckerlabilen Kranken handelt, nicht ändern können. Der Ausfall dieser beiden Kurven ist in den letzten Bestimmungen unserer Klinik im Wesentlichen als unverändert bestätigt worden. Sie haben daher auch für das jetzige Zustandsbild Gültigkeit.

Kurve Nr. 2.



Als nächstes folgt eine perorale Traubenzuckerbelastung (Kurve Nr. 3 vom Sept 35). Auch sie zeigt einen gewaltigen Ausschlag, sinkt aber dann erheblich unter den schon niedrigen Ausgangswert und führt bei 36 mg% Blutzucker zum Anfall.

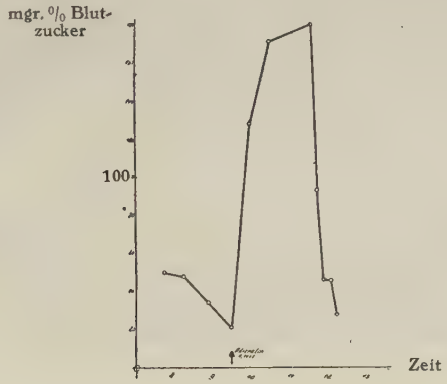
Kurve Nr. 3.



Nach der Injektion von 0,0005 gr. Adrenalin (Kurve Nr. 4 vom Juuni 35) wird ein noch stärkerer Ausschlag der Blutzuckerkurve beobachtet. Sie beweist die außerordentliche Labilität der Blutzuckerregelung bei unserem Kranken.

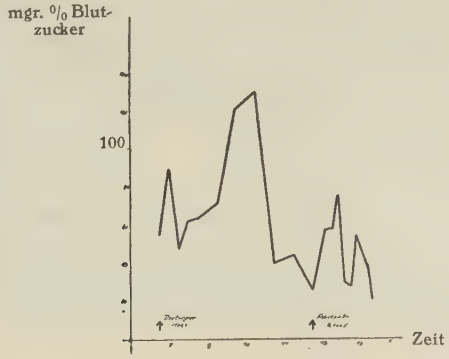
Kurve Nr. 4.

Adrenalininjektion.



Zum Vergleich folge noch eine Aufzeichnung vom 4. 9. 35 (Kurve Nr. 5). Nach einer peroralen Dextropurgabe von 100 gr steigt der Blutzucker nach einer Zwischenschwankung etwas über normalen Wert, um ganz steil unter den Ausgangspunkt zu fallen. Nun werden 0,0005 Adrenalin subcutan injiziert. Der Blutzucker steigt im Gegensatz zur vorherigen Adrenalingabe nur um 49 mgr% an, um nachher noch tiefer zu fallen. Es ist zu vermuten, daß die Glykolenvorräte nach diesem gewaltigen Verbrauch nur noch gering waren oder ihre Mobilisation nicht mehr mit kam und so trotz hormonalen Mehranstoßes nur ein relativ kleiner Anstieg des Blutzuckers folgen konnte.

Kurve Nr. 5.



Um die Aetiologie dieses schweren Krankheitsbildes aufzudecken, wurden die in Betracht kommenden Möglichkeiten untersucht. Bei Blutdruckkontrollen fanden sich Werte zwischen 110/70 und 130/80 mm Hg. Beim Herannahen eines Anfalles erfolgte ein langsames Ansteigen, und im Anfall selbst wurde als höchster Wert einmalig 150/80 mm Hg. gemessen. Die Bestimmung des Grundumsatzes zeigte im Juni 1934 eine Steigerung um 16,5%, im Oktober 1935 eine solche um 2,9%. Für eine grobe Leberschädigung ließ sich kein Anhalt finden. Das Blutbild ergab 6,5 Mill. rote Blutkörper, 106% Hämoglobin n. Authenrieth und 14600 weiße Blutkörper. Im Januar und Juli 1934 zeigten Spezialaufnahmen der Sella turc. keinen pathologischen Befund, wogegen eine solche vom Juni 1935 Folgendes besagt: „Im Vergleich zur Untersuchung vom Jahre 1934 kann man doch wohl sagen, daß heute eine Exkavation der sella turcica eingetreten ist. Die Umgebung der sella ist nicht mehr so kontrastreich wie auf der früheren Aufnahme. Auch ist der eine proc. clinoideus ant., und zwar der rechte, etwas höher als der linke, sodaß man den Verdacht haben muß, daß es sich im Bereich der sella um einen beginnenden parasellar wachsenden Hypophysentumor handeln könnte."

Der Augenhintergrund ist nicht krankhaft verändert. Eine grobe Störung der Pankreasfunktion ist durch den normalen Ausfall des Aetherreflexes sowie der Untersuchungen des Duodenalsaftes und des Stuhles auszuschließen. Röntgenuntersuchungen des Magen-Darmkanals geben keinen Anhaltspunkt für besondere Erkrankungen.

Die Deutung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse ist mit äußerster Vorsicht vorzunehmen. Aus dem komplizierten Vorgang der Blutzuckerregulation sind uns ja nur einige Faktoren bekannt. Wie weit deren Einfluß jeweils reicht und ihr Zusammenwirken, das ja normalerweise mit erstaunlicher Sicherheit eine große Anpassungsbreite an veränderte Bedingungen aufweist, gestört sein kann, ist vorerst schwer zu sagen. Daß unser Kranker Störungen der Inselsekretion und der Geschlechtsdrüsentätigkeit, wahrscheinlich auch der Hypophysenfunktion aufweist, kann mit Sicherheit angenommen werden. Die Hypophysenfunktion ist sehr schwer zu kontrollieren, vielleicht haben wir hier in der mangelnden Geschlechtsdrüsentätigkeit einen Hinweis auf die herabgesetzte Leistung. Die Fettsucht, die Störung der Genitalfunktion und die röntgenologische Veränderung der sella turcica lassen in unserem Fall an eine Erkrankung der Hypophyse denken. Die Fettsucht ließe sich allerdings auch auf eine primäre Ueberfunktion des Pankreas beziehen. Diese Annahme scheint mir auch heute, evtl. im Verein mit Störungen anderer innersekretorischer Drüsen, gegenüber den anderen Ursachen, die zur Hypoglykämie führen, hier eine ziemliche Wahrscheinlichkeit für sich zu haben. Zu Zeiten, da noch keine anatomische Veränderung der sella turcica und da noch keine Fettsucht oder anderweitige innersekretorische Störung vorlag, bestanden schon ganz schwerwiegende

spontanhypoglykämische Zeichen, die in ihrem hochgradigen Ausmaß nicht als konstitutionell angesehen werden können. Zur Differentialdiagnose sagt uns Wilder, daß steile alimentäre Blutzuckerkurven nach Dextrosebelastung evtl. mit Glykosurie eher für ein Insulom und normale oder subnormale Kurven ohne Glykosurie am ehesten für eine hypophysäre Hypoglykämie sprechen. Auch die Adrenalinhyperglykämie scheint bei den insulären Fällen stärker zu sein als bei den hypophysären. Es ist zu erwähnen, daß unser Kranker, allerdings nur für einige Tage, minimale Mengen linksdrehenden Zuckers im Harn ausschied. Nach alledem, besonders nach dem Ausfall der Kurven, erfährt die Annahme eines Inseladenoms bei unserem Kranken eine Stütze. Eine Probelaparotomie wäre hier wohl gerechtfertigt, insbesondere schon deswegen, da die Möglichkeit einer eventuellen Pankreasresektion mit Adenomexstirpation dem Kranken die einzig mögliche Heilungschance bieten könnte. Vorerst hat er hierfür noch keine Einsicht und verweigert die Operation. Die Aussichten für die Zukunft sind für ihn sehr schlecht. Die Schwere des Krankheitsbildes schreitet fort, und er wird aller Voraussicht nach im irreversiblen Koma sterben.

Die Behandlung der Spontanhypoglykämie ist besonders bei den häufiger vorkommenden leichten Formen sehr erfolgreich. Es gelingt den Kranken durch Einnehmen häufiger, kohlehydratreicher Mahlzeiten die Krankheitszeichen rasch zum Verschwinden zu bringen oder ihrem Wiedereintreten wirksam vorzubeugen. Meistens sind die Kranken von selbst auf die Wirksamkeit dieser Maßnahmen gekommen. Bei unserem Patienten war dies nicht der Fall. Wenn man mit der Ernährungsänderung nicht auskommt, so sind in erster Linie sympathicotrope Mittel in kleinen Gaben über längere Zeit zur Unterstützung der Blutzuckerregulation mit heranzuziehen. Es werden Ephedrin, Ephetonin, Sympatol und Adrenalin empfohlen. Adrenalin allein, teilweise auch in Kombination mit Traubenzucker, konnte auch bei unserem Kranken wiederholt den Anfall kupieren. Als weitere Medikamente benützten Rosenberg und andere Hypophysin, Pituitrin, Präphyson und Mukotrat und Stomopson mit gutem Erfolg. Bei komatösen Zuständen, in denen der Patient von sich aus keine Nahrung zu sich nehmen kann, und besonders bei länger anhaltenden extrem niederen Blutzuckerwerten, ist das einzig wirksame Mittel die intravenöse Traubenzuckerinjektion. Sie vermag in den allermeisten Fällen sämtliche Krankheitserscheinungen im Augenblick zu beseitigen, und der Kranke erwacht frisch wie aus einem tiefen Schlaf, an dem er sich meist, wie es auch bei unserem Kranken ganz ausgesprochen der Fall war, nicht mehr erinnern kann. Trotz Traubenzuckerinjektionen sind verschiedene Kranke, die beschrieben wurden, im hypoglykämischen Koma gestorben. Bei Frank finden wir als Ursache hierfür die stark sympathikushemmende Einwirkung des Insulins mit Erschwerung der Glykogenausschüttung aus der Leber, deren höchste Grade die vollkommene Blockade des Lebergly-

kogens darstellen. Bei der Behandlung der Spontanhypoglykämie ist noch das operative Eingreifen in Form einer Inseladenomexstirpation oder Pankreasresektion, das einige Male zur Heilung führte, zu nennen, obgleich bei der Gefahr einer Operation im Pankreasgebiet diese nur als letzter Heilungsversuch in Betracht kommen kann.

Zusammenfassung.

Es wird über einen Kranken berichtet, der seit über drei Jahren zunehmend schwere Anzeichen hypoglykämischer Natur aufweist, die spontan auftreten. Daneben besteht eine hochgradige Fettsucht, wahrscheinlich insulärer oder auch noch hypophysärer Natur.

Als Ursache kann wahrscheinlich ein Inseladenom, evtl. mit Störungen der Hypophyse vermutet werden.

Zuvor wird kurz auf das Wesen, Diagnose, Verlauf und Therapie der Spontanhypoglykämie eingegangen.

Schrifttum.

W. Beck: Klin. Wochenschr. 1927, S. 212.
H. Beckermann: M.M.W. 1933, S. 629.
Berger: M.M.W. 1934, S. 153.
von Bergmann: M.M.W. 1934, S. 37.
von Bergmann: D.M.W. 1934, Nr. 4 u. 5.
F. Bielschowsky: Klin.W. 1932, S. 1492.
F. Büchner: Klin.W. 1932, S. 1494.
A. Engelhard: M.M.W. 1934, S. 666.
B. Erklentz: M.M.W. 1934, S. 550.
Fichera u. Aloisio: M.M.W. 1932, S. 1030.
H. Frank: D.Arch.f.klin.M. 1931, S. 171,175.
Houssay: Klin.W. 1932, S. 1529.
Isaac: Klin.W. 1933, S. 209.
S. Harris: J.amer.med.Ass. Bd. 101, S. 1958.
S. Harris: J.amer.med.Ass. Bd. 83 S. 729.
Levi: M.M.W. 1933, S. 733.
Olmsted und Logan: Amer.J.Physiol. 66, 437.
Oppenheimer: Klin.W. 1930, S. 2202.
A. Oswald: Klin.W. 1925, S. 1053.
Priesel und Wagner: Klin.W. 1925, S. 1055.
M. Rosenberg: Klin.W. 1932, S. 2097.
M. Rosenberg: M.Welt 1932, S. 1426.
M. Rosenberg: Die innere Sekretion d. Pankreas, Leipzig 1928.
Rosenfeld: D.M.W. 1933, S. 275.
O. Roth: M.Klinik 1930, S. 1777.
Sippe und Bostock: M.M.W. 1933, S. 1955.
H. Späth: Zbl.f.inn.Med. 1933, S. 306.
A. Teerbrüggen: M.M.W. 1933, S. 1705.
A. Teerbrüggen und Heinlein: Klin.W. 1932, S. 1139.
Thannhauser und Krause: Klin.W. 1930, S. 2346.
Wiechmann: Zeitschr. f. ärztl. Fortb. Nr. 12, 15. Juni.
J. Wilder: M.Klinik 1930, S. 616.
Womack: J.amer.Assoc. 1931, S. 97, 830.
Zadeck, Tietze und Gebert: Klin.W. 1933, S. 60.

Lebenslauf.

Ich, Karl August Schmidt, wurde als Sohn des Erbhofbauern Christian Schmidt und seiner Ehefrau Karoline, geb. Schneider am 14. 1. 1910 zu Magstadt Kreis Böblingen geboren. Meine Schulbildung erhielt ich zuerst in Magstadt, dann in Sindelfingen und zuletzt in der Oberrealschule in Tübingen, wo ich Ostern 1929 die Reifeprüfung ablegte.

In Tübingen widmete ich mich dem Studium der Medizin und bestand dort im August 1931 die ärztliche Vorprüfung. Während der klinischen Semester war ich in Kiel und in Tübingen und beendete dort mein Studium mit der ärztlichen Prüfung im Januar 1935.

Während der Medizinalpraktikantenzeit war ich zuerst bei Herrn Prof. Gänsslen in Frankfurt a. M. tätig, dann in der chirurg.gynäkol. Abteilung des Stadtkrankenhauses zu Worms. In der Univ.Frauenklinik zu Tübingen beendete ich das vorgeschriebene Praktikantenjahr mit dem 31. 1. 36.